Министерство здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 1»

ПРИКАЗ

«11» 11 2020 г. № 316/1-А

«Об утверждении алгоритма лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на основе временных методических рекомендаций №9 МЗ РФ от 26.10.2020 г. в условиях ГБУЗ «Городская клиническая больница №1»

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на основе временных методических рекомендаций № 9 МЗ РФ от 26.10.2020 г.
2. Заведующим отделениями довести до сведения сотрудников данный приказ под роспись и обеспечить использование.
3. Начальнику ОИТ Гуляжинову М.Б. разместить данный приказ на сайте ГБУЗ «ГКБ №1».
4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя главного врача по КЭР Тхазеплову М.А.

Приложение: в 1 экз. на 17 л.

Главный врач Кумышев А.Н.

Исполнитель: Кешоков Р.Х. 8 9289169971

Таблица № 1. **Краткая шкала оценки спутанности сознания у пациентов пожилого и старческого возраста.**

Этап 1	
Острота и волнообразность изменений психического статуса: Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? или Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?	Если ответы на оба вопроса «НЕТ» ⇩ **ДЕЛИРИЯ НЕТ** На 1 вопрос «ДА» ⇩ **Этап 2**
Этап 2	
Нарушение внимания: «Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву «А»» «Прочитайте следующую последовательность букв: Л А М П А А Л Л А Д И Н А» Ошибка: не сжимает ладонь на букву А и сжимает на другие буквы.	0-2 ошибки ⇩ **ДЕЛИРИЯ НЕТ** Более 2 ошибок ⇩ Этап 3
Этап 3	
Изменение уровня сознания Уровень сознания на текущий момент	RASS не 0 ⇩ **ДЕЛИРИЯ НЕТ** RASS = 0 ⇩ Этап 4
Этап 4	
Дезорганизованное мышление: 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Команда: «покажите сколько пальцев» (покажите 2 пальца) «теперь сделайте тоже другой рукой» (не демонстрируйте) ИЛИ «добавьте еще один палец» (если пациент не может двигать обеими руками)	Более 2 ошибок ⇩ **ДЕЛИРИЯ ЕСТЬ** 0-1 ошибка ⇩ **ДЕЛИРИЯ НЕТ**
Заключение: ДЕЛИРИЙ / ДЕЛИРИЯ НЕТ	

Таблица № 2. **Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**

Шкала SOFA	1	2	3	4
Дыхание PaO_2/Fi O_2, мм рт.ст.	399-300	299-200	199-100	<100
Коагуляция Тромбоциты, $x10^3$ /$мм^3$	<150	<100	<50	<20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая гипотензия	ААД ср. <70 мм рт.ст.	Допамин или Добутамин любая доза	Допамин >5, или адреналин >0,1, или норадреналин	Допамин >15, или адреналин >0,1; или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, ммоль/л или диурез	0,11-0,17	0,171-0,299	0,3-0,44 или <500 мл/сут	>0.44 или <200 мл/сут

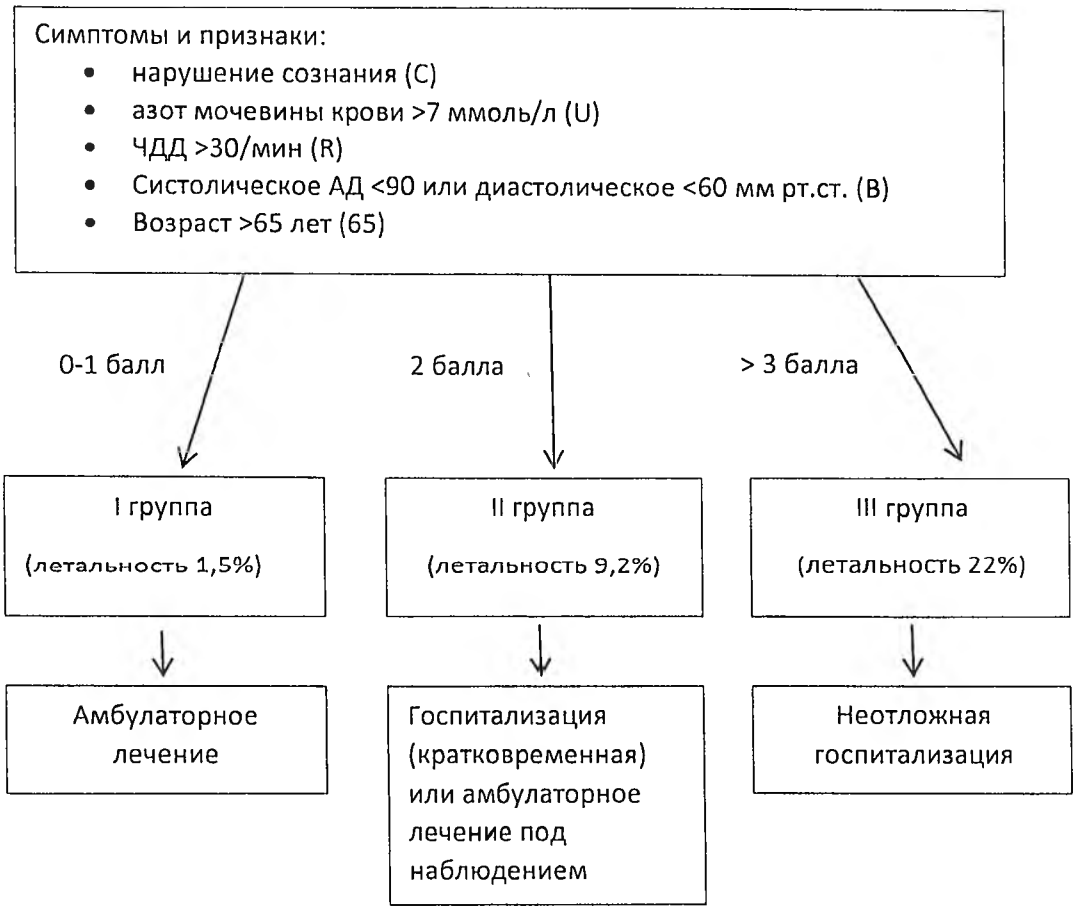
Таблица № 3. **Шкала комы ГЛАЗГО**

Показатель	**Оценка (в баллах)**
Открывание глаз (E, Eye response)	
произвольное	4
на звук (реакция на вербальный стимул)	3
реакция на болевое раздражение	2
отсутствует	1
Лучший словесный ответ (V, Verbal response)	
адекватный: ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
дезориентирован, спутанная речь	4
отдельные слова, «словесная окрошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
отдельные нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
отсутствует	1
Лучший двигательный ответ (M, Motor response)	
выполняет инструкции по команде	6
локализует боль, целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
отдёргивает конечность в ответ на болевое раздражение	4
патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
отсутствует	1

Нарушение сознания при коме

- 15 баллов — ясное сознание.
- 14-13 баллов — умеренное оглушение.
- 12—11 баллов — глубокое оглушение.
- 10—8 баллов — сопор.
- 7-6 баллов — умеренная кома.
- 5-4 баллов — глубокая кома.
- 3 балла — запредельная кома.

Таблица № 4. **Шкала CURB-65**



п. 2. Определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный

Клинические проявления острой респираторной инфекции:
температура тела выше 37,5 °С

и один или более
из следующих признаков:

- ✓ кашель — сухой
  или со скудной мокротой;
- ✓ одышка, ощущение заложенности
  в грудной клетке;
- ✓ насыщение крови кислородом
  по данным пульсоксиметрии
  (SpO_2) ≤ 95%;
- ✓ боль в горле, насморк и другие
  катаральные симптомы, слабость,
  головная боль, аносмия, дисгевзия,
  конъюнктивит, мышечные боли, кожная
  сыпь, рвота, диарея.

При отсутствии других известных
причин, которые объясняют
клиническую картину
вне зависимости
от эпидемиологического анамнеза.

* см. приложение 1

Вероятный
(клинически подтвержденный)

1) Клинические проявления острой
респираторной инфекции (ОРИ).

Эпидемиологический анамнез

- ✓ возвращение из зарубежной поездки
  за 14 дней до появления симптомов;
- ✓ тесные контакты за последние
  14 дней с лицом, находящимися
  под наблюдением COVID-19,
  который в последующем заболел;
- ✓ тесные контакты за последние 14 дней
  с лицом, у которого лабораторно
  подтвержден диагноз COVID-19;
- ✓ наличие профессиональных контактов
  с подтвержденными или
  подозрительными случаями COVID-19.

2) Клинические проявления ОРИ
с характерными изменениями в легких*
вне зависимости от однократного лаб.
анализа на наличие РНК SARS-CoV-2
и эпид. анамнеза.

3) Клинические проявления ОРИ
с характерными изменениями в легких*
при невозможности проведения
лаб. анализа на наличие РНК
SARS-CoV-2.

Подтвержденный

1) Положительный результат
лабораторного исследования
на наличие РНК
ИЛИ антигена SARS-CoV-2

2) Положительный результат
на антитела класса IgA, IgM
и/или IgG с клинически
подтвержденной COVID-19

Существует высокий риск
формирования эпидемических
очагов COVID-19
в медицинских организациях
в случае нарушения
санитарно-
противоэпидемического
режима

COVID-19
(COrona**VI**rus **D**isease 20**19**)

потенциально тяжёлая
острая респираторная
инфекция, вызываемая
вирусом SARS-CoV-2

п. 3. Клинические особенности COVID-19

Инкубационный период
от 2 до 14 суток

Формы COVID-19

легкая, средняя, тяжелая,
крайне тяжелая

Клинические варианты

- ОРВИ легкого течения;
- пневмония без ДН;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- сепсис;
- септический шок;
- ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии.

Сокращения:
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
АД – артериальное давление

Клинические симптомы

> 90% повышение температуры тела;

80% кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты);

40% утомляемость;

30% одышка*;

> 20% ощущение заложенности в грудной клетке;

миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8 %), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

* наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения

У пациентов старческого возраста возможна атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки. Симптомы включают делирий, падения, функциональное снижение, конъюнктивит, бред, тахикардию или снижение АД

п. 3. Классификация COVID-19 по степени тяжести

ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

- температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- лихорадка выше 38 °С;
- ЧДД более 22/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии) – КТ 1-2, минимальные или средние;
- SpO_2 < 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- ЧДД более 30/мин.;
- $SpO_2 \leq 93\%$;
- $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, ажитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час);
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 3-4, значительные или субтотальные;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;
- qSOFA > 2 балла.

КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- стойкая фебрильная лихорадка;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 4, значительные или субтотальные или картина ОРДС.

п. 4.1. Диагностика COVID-19

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов инструментальных и лабораторных исследований

Инструментальная диагностика

- **КТ легких** (максимальная чувствительность);
- **обзорная рентгенография легких** (большая пропускная способность);
- **УЗИ легких** (дополнительный метод);
- **ЭКГ**.

1 Подробная оценка

жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза

2 Физикальное обследование:

- оценка слизистых оболочек верхних дыхательных путей;
- аускультация и перкуссия легких;
- пальпация лимфатических узлов;
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- термометрия;
- измерение ЧСС, АД и ЧДД;
- измерение SpO_2;
- оценка уровня сознания.

3 Лабораторная диагностика

Этиологическая[1]

- выявление РНК SARS-CoV-2;
- выявление антигена SARS-CoV-2;
- выявление иммуноглобулинов класса A, M и класса G к SARS-CoV-2.

4 Общая

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- исследование уровня С-реактивного белка;
- коагулограмма;
- прокальцитонин, NT-proBNP/BNP.

5 Инструментальная диагностика:

- пульсоксиметрия;
- лучевая диагностика;
- ЭКГ.

Госпитализация осуществляется с учетом требований, предусмотренных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н ред. от 07.07.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»

Сокращения:
КТ – компьютерная томография
ЭКГ – электрокардиограмма
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЧСС – частота сердечных сокращений
АД – артериальное давление
ЧДД – частота дыхательных движений

п. 5.1-5.3. Лечение COVID-19

Этиотропное

В настоящее время выделяют следующие препараты этиологической направленности:

- фавипиравир;
- гидроксихлорохин;
- гидроксихлорохин + азитромицин;
- препараты интерферона-альфа;
- ремдесивир;
- умифеновир;

Опубликованные на сегодня сведения о результатах лечения с применением данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение **допустимо по решению врачебной комиссии,** если возможная польза для пациента превысит риск.

Патогенетическое

- **глюкокортикоиды** назначаются только пациентам **с признаками цитокинового шторма;**
- назначение **гепарина всем госпитализированным** пациентам*;
- **ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1** применяются для **лечения критических форм** COVID-19;
- при **среднетяжелой форме пневмонии** возможно назначение ингибиторов **янус-киназ и ИЛ-6**;
- достаточное количество жидкости; при выраженной интоксикации показаны энтеросорбенты;
- инфузионная терапия на фоне форсированного диуреза у пациентов в тяжелом состоянии (с осторожностью);
- при необходимости зондовое питание с использованием стандартных и полуэлементарных смесей;
- мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты;
- бронхолитическая ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома.

Симптоматическое

- купирование лихорадки;
- комплексная терапия ринита / ринофарингита;
- комплексная терапия бронхита.

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0-38,5 °С.

При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах.

Наиболее безопасным препаратом является парацетамол

*При отсутствии абсолютных противопоказаний, дозы препаратов гепарина представлены в Приложении 9

п. 5.2. Патогенетическое лечение терапия подавления цитокинового шторма

Показания для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или ИЛ1β:

Данные КТ ОГК - значительный объем уплотненной легочной ткани более 50% (КТ 3-4) объема легких + 2 и более признака:

- ✓ снижение SpO_2;
- ✓ СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- ✓ лихорадка > 38 °С в течение 5 дней;
- ✓ лейкоциты < $3,0*10^9$ /л;
- ✓ лимфоциты < $1*10^9$ /л;
- ✓ уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл;
- ✓ уровень ферритина крови (> 500 нг/мл).

Показания для янус-киназ (тофацитиниб и барицитиниб) и ингибиторов ИЛ-6 (олокизумаб и левилимаб)

Данные КТ ОГК (КТ 2-3 с 2-мя и более признаками):

- ✓ снижение SpO_2;
- ✓ СРБ > 30 мг/л;
- ✓ лихорадка > 38 °С в течение 3 дней;
- ✓ число лейкоцитов < $3,0*10^9$ /л;
- ✓ абсолютное число лимфоцитов < $1,0*10^9$ /л.

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов:

- ✓ сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- ✓ вирусный гепатит В;
- ✓ сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;
- ✓ иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- ✓ нейтропения составляет < $0,5*10^9$/л;
- ✓ повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы;
- ✓ тромбоцитопения < $50*10^9$/л.

Критерии эффективности:
снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO_2

Перед применением генно-инженерных биологических препаратов и ГК необходимо исключить наличие у пациентов туберкулезной инфекции с применением иммунологического тестирования методом ELISPOT.

п. 5.3. Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста

При ведении пациентов пожилого и старческого возраста рекомендовано:

- **регулярный скрининг делирия;**
- **профилактика делирия** путем коррекции его триггеров;
- при появлении поведенческих нарушений более **ранний переход к фармакологическому лечению**;
- **при назначении** быстро действующих **транквилизаторов** необходимо **мониторировать развитие побочных эффектов**, состояние жизненно важных показателей (ЧДД, SpO2, АД, ЧСС), уровень гидратации и сознания каждый час, пока не будет убежденности в их стабильности.

COVID-19 повышает риск развития недостаточности питания.

Рекомендовано:

- **проводить скрининг риска недостаточности питания;**
- пациентам групп «риск недостаточности питания» или «недостаточность питания», **проводить коррекцию с продуктами перорального энтерального питания** (ПЭП);
- **энергетическая ценность** рациона пациента **30 ккал на кг массы тела в сутки**;
- **суточный уровень потребления** белка должен составлять **не менее 1,0-1,2 г на кг массы тела в сутки** (при тяжелом течении заболевания и диагностированной недостаточностью питания - до 2,0 г/кг массы тела в сутки);
- когда пероральное питание невозможно, рекомендуется **начинать зондовое энтеральное питание;**
- Рекомендуется **назначать ПЭП на срок не менее месяца** и оценивать эффективность и ожидаемую пользу ПЭП один раз в месяц.

Делирий может быть первой манифестацией заболевания или развиться по мере его прогрессирования. Госпитализация пациента, помещение в блок интенсивной терапии и на ИВЛ повышают риск развития делирия

п. 5.4. Антибактериальная терапия COVID-19

Назначается **при наличии убедительных признаков** присоединения **бактериальной инфекции** (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз > 10×10^9/л, появление гнойной мокроты) с учетом тяжести состояния пациента, риска встречи с резистентными микроорганизмами; результатов микробиологической диагностики. Целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию.

У пациентов в критическом состоянии рекомендована комбинированная терапия:

- защищенных аминопенициллинов;
- цефалоспорины 3 генерации

  \+ азитромицин

  или кларитромицин.

ИЛИ

- «респираторный» фторхинолон +

  цефалоспорины 3 генерации.

У пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендованы комбинация β-лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин) с:

- ципрофлоксацином или левофлоксацином;
- аминогликозидами II-III поколения и макролидами;
- «респираторным» фторхинолоном.

Отдельные категорий пациентов (недавние оперативные вмешательства, пребывание в доме престарелых, наличие постоянного в/в катетера, диализ):

антистафилококковый препарат (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин)

\+

«респираторный» фторхинолон

В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений — цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин и др.).

п. 5.6. Основные принципы терапии неотложных состояний COVID-19

Инфузионная терапия

гипотонические кристаллоидные растворы не должны быть основой терапии, коллоидные растворы не рекомендуются к применению. Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе

Прон-позиция

раннее применение в сочетании с кислородотерапией и НИВЛ может помочь избежать потребности в интубации почти у многих пациентов

НИВЛ

при отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допускается НИВЛ; альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток

ИВЛ

проводится при неэффективности НИВЛ – гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания

ЭКМО

основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток.

Септический шок

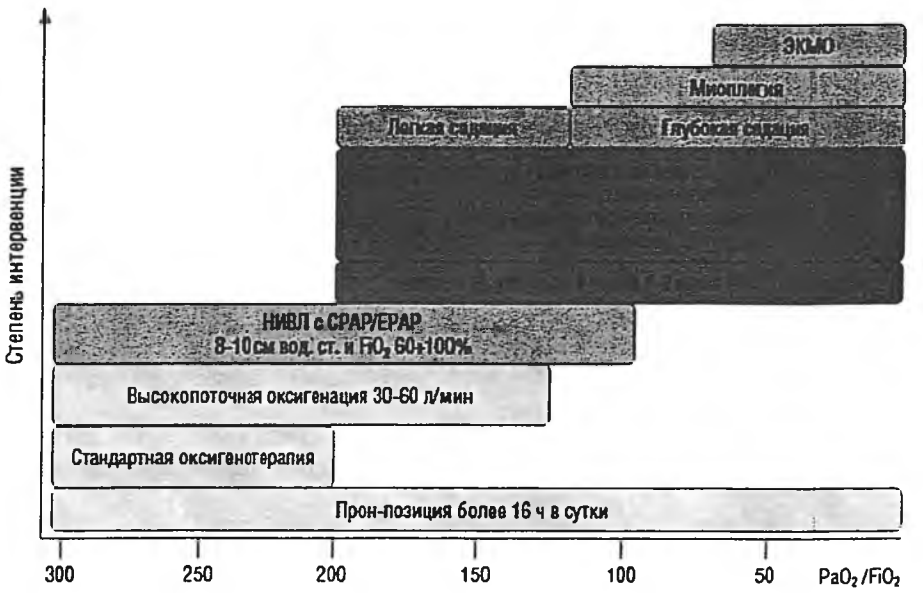
Незамедлительная внутривенная инфузионная терапия кристаллоидными растворами. При отсутствии эффекта назначают вазопрессоры.

Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с COVID-19 рекомендуется проводить в соответствии с Методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»*

Показания для перевода в ОРИТ

(необходимы два из следующих критериев)

- ❑ Нарушение сознания
- ❑ $SpO_2 < 92\%$ (на фоне кислородотерапии)
- ❑ ЧДД более 35/мин



Пошаговый подход в выборе респираторной терапии COVID-19

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
**http://far.org.ru/newsfar/496-metreccovid19*

п. 5.7. Особые группы пациентов

БОЛЬНЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

данных о неблагоприятных эффектах **и АПФ** на течение COVID-19 нет.

БОЛЬНЫЕ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

- ✓ **прием статинов не прекращается**. Если пациент не принимали статины, то рекомендовано назначение при лёгком и среднетяжелом течении.

БОЛЬНЫЕ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

- ✓ при COVID-19 обнаруживается **неспецифическое повышение уровня тропонина**, необходимо более тщательное обследование для уточнения диагноза;
- ✓ **тактика** ведения пациентов с ОКС **не должна отличаться** от стандартно принятой.

БОЛЬНЫЕ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ, РЕДКИМИ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

- ✓ лечение совместно со специалистами по конкретной патологии.

БОЛЬНЫЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ:

1. в группе **высокого риска** присоединения **бактериальной инфекции;**
2. комбинированная терапии ингибиторами протеаз ВИЧ и глюкокортикоидами повышает уровень гликемии;
3. **характерно более быстрое развитие ОРДС.**

При **среднетяжелом течении** COVID-19 необходимо **отменить прием** метформина, арГПП-1, иНГЛТ-2, препаратов сульфонилмочевины.

БОЛЬНЫЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- ✓ рекомендуется иммунизация пневмококковой вакциной;
- ✓ в случае инфицирование SARS-CoV-2 прервать лечение стандартными базисными противовоспалительными препаратами;
- ✓ рекомендуется продолжить прием 4-аминохинолиновых препаратов и сульфасалазина, максимально снизить дозировку ГК.

N.B! Необходимо учитывать лекарственное взаимодействие при назначении терапии

п. 5.7. Особые группы пациентов [2]

БОЛЬНЫЕ ХОБЛ:

1. **базисная терапия бронхолитиками** длительного действия **продолжается или назначается**, если не была назначена ранее;
2. ингаляционные ГК должны использоваться в виде дозированных аэрозолей или порошков;
3. небулайзерная терапия лишь по жизненным показаниям
4. системные ГК должны применяться по правилам лечения обострения ХОБЛ.

БОЛЬНЫЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ:

1. базисная терапия в том же объеме, что и до заболевания;
2. небулайзерная терапия лишь по жизненным показаниям;
3. биологическая терапия продолжается при необходимости.

БОЛЬНЫЕ ТУБЕРКУЛЕЗОМ:

1. вероятно наличие туберкулезной инфекции, в том числе латентной, **утяжеляет течение COVID-19**;
2. учитывая высокую вероятность развития лимфопении у пациентов с COVID-19, целесообразно проводить **тестирование методом ELISPOT**.

БОЛЬНЫЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:

госпитализация в стационар только по ургентным показаниям с предоставлением лабораторных данных об отсутствия инфицирования COVID-19;

1. в случае инфицирование SARS-CoV-2 **временно прервать** лечение стандартными **базисными противовоспалительными препаратами** (БПВП);
2. **продолжить прием 4-аминохинолиновых препаратов** (или назначить их при отсутствии противопоказаний) и сульфасалазина;
3. **возможно применение НПВП в низких дозах** (ибупрофен, кетопрофен) и парацетамола в качестве жаропонижающих препаратов;
4. **не рекомендуется прерывание лечения ГК**, но следует по возможности максимально снизить дозу препарата;
5. **прервать «плановую» терапию циклофосфамидом и анти-В-клеточными препаратами** и не следует инициировать терапию стандартными БПВП, ГИБП и таргетными БПВП при отсутствии абсолютных показаний;
6. рекомендуется **иммунизация вакциной против пневмококковой инфекции.**

N.B! Необходимо учитывать лекарственное взаимодействие при назначении терапии

п. 5.8. Мониторинг клинических и лабораторных показателей

Клинические признаки

Температура тела
- высота;
- кратность подъемов в течение суток, длительность повышения;
- повторное повышение после нормализации в течение суток и более.

Частота дыхательных движений
- необходимо учитывать прирост в сравнении с исходным. При частоте > 22 в мин решение вопроса о госпитализации.

SpO_2
- при снижении показателя до уровня ≤ 93%, необходима дотация кислорода.

Лабораторные признаки:

- уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов;
- уровень АЛТ, АСТ, ЛДГ, СРБ, ферритина, тропонина;
- уровень D-димера;
- протромбиновое время;
- уровень фибриногена;
- По показаниям:
- уровень ИЛ-6;
- количество Т- и В-лимфоцитов;
- NT- proBNP.

Инструментальные признаки

- характер и площадь поражения легких на КТ ОГК.

Необходимый объем и алгоритм мониторинга лабораторных и инструментальных показателей представлен в Приложении 2-1, Приложении 2-2

п.5.10. Порядок выписки пациентов из медицинской организации

Решение о выписке пациента может быть принято ПОСЛЕ ПЕРВОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО результата исследования на РНК SARS-CoV-2.

Клинико-рентгенологические критерии :

- стойкое улучшение клинической картины;
- исчезновение лихорадки (температура тела менее 37,5 °С);
- отсутствие признаков нарастания дыхательной недостаточности при SpO_2 на воздухе ≥ 95%;
- уменьшение уровня СРБ < 10 мг/л, уровень лейкоцитов > 3,0 х 10^9/л;
- рентгенография и/или КТ выполняются в амбулаторных условиях через 1-2 месяца после выписки из стационара или при необходимости.

Транспортировка больных коронавирусной инфекцией из стационара

- **при наличии двух** отрицательных анализов на коронавирус SARS-CoV-2, взятых с интервалом не менее 1-го дня, пациент выписывается и транспортируется любым доступным транспортом;
- при выписке пациента **без двух отрицательных анализов**, его транспортировка осуществляется санитарным транспортом до места самоизоляции*.

Медицинская помощь на амбулаторном этапе:

- ❑ ежедневное медицинское наблюдение, в том числе дистанционное;
- ❑ проведение при необходимости рентгенологического исследования и/или КТ органов грудной клетки;
- ❑ проведение исследования на наличие РНК SARS-CoV-2;
- ❑ пациенту после выписки необходимо соблюдать режим самоизоляции до получения двух отрицательных исследований на наличие РНК SARS-CoV-2 (в том числе взятых при госпитализации).

*При отсутствия у пациента условий для самоизоляции, рассмотреть вопрос о выписке пациента в медицинский обсерватор или другие медицинские организации, обеспечивающие условия изоляции на необходимый срок.

Министерство здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА№1»

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

в «Госпитале особо опасных инфекций №2» на базе ГБУЗ «ГКБ№1»

Нальчик
2020

Протокол лечения пациентов в зависимости от степени тяжести и времени начала заболевания

Критерии тяжести состояния пациента

Шкала NEWS ≤ 3 – легкая степень тяжести, > 3 – состояние пациента оценивается по следующим критериям:

Степень тяжести	**Т, 0С**	**SpO2, %**	**КТ**	**С-рб, мг/л**	**Фибри-ноген**	**Ddимер**	**Феррит ин**	**Лимфоциты, х10⁹/л**	**ЛДГ**
Легкая	N	N	0	N	N	N	N	N	N
Средняя	< 37,8	< 95	1–2	20–50	< 4	1,5–2N	1,5–3N	> 0,9	1,5–2N
Тяжелая	37,8–39	< 90 на НИВЛ, ВПО	3	50–100	4–6	2–4N	3–6N	0,5–0,9	2–4N
Крайне тяжелая	> 39	< 90 на ИВЛ, ЭКМО	4	> 100	> 6	> 4N	> 6N	< 0,5	> 4N

Критерии увеличения степени тяжести = 5 и более баллов:

1. Возраст > 65 лет + 1 степень;
2. Злокачественные новообразования, онкогематология, реципиенты донорских органов, ХБП 5, ожирение (ИМТ ≥ 35 и более), сахарный диабет, ХОБЛ и иные декомпенсированные хронические заболевания +1 степень

Рекомендованные схемы лечения

Легкое течение

Схема	Препарат	Режим дозирования
Схема 1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день
	ИФН-α, интраназальные формы	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 р/сут в течение 5 дней; впрыскивание 5-6 раз
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 2	Гидроксихлорохин	400 мг в 1-й день (200 мг 2 р/сут), далее 200 мг в сутки (100 мг 2 р/сут), в течение 6-8 дней
	ИФН-α, интраназальные формы	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 р/сут в течение 5 дней; впрыскивание 5-6 раз
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 3	Умифеновир	200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней
	ИФН-α, интраназальные формы	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 р/сут в течение 5 дней; впрыскивание 5-6 раз
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	

Среднетяжелое течение

Схема	Препарат	Режим дозирования
Схема 1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день
	Барицитиниб	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней
	или	
	Тофацитиниб	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 2	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней.
	Барицитиниб	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней

	или	
	Тофацитиниб Антикоагулянтный препарат	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней
	НПВП по показаниям	
Схема 3	Гидроксихлорохин	400 мг в 1-й день (200 мг 2 р/сут), далее 200 мг в сутки (100 мг 2 р/сут), в течение 6-8 дней
	Барицитиниб	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней
	или	
	Тофацитиниб	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 4	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день
	Олокизумаб	160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно
	или	
	Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 5	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней.
	Олокизумаб	160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно
	или	
	Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 6	Гидроксихлорохин	400 мг в 1-й день (200 мг 2 р/сут), далее 200 мг в сутки (100 мг 2 р/сут), в течение 6-8 дней
	Олокизумаб	160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно
	или	
	Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней при среднетяжелом течении в схемах 1-6 назначается антибактериальная терапия по показаниям		

Тяжелые формы (пневмония с ДН, ОРДС)

Схема	Препарат	Режим дозирования
Схема 1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день
	Тоцилизумаб	4-8 мг/кг/введение 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	или	
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
Схема 2	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела < 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день
	Тоцилизумаб	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	или	
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	Антикоагулянтный препарат	
	НПВП по показаниям	
При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней при среднетяжелом течении в схемах 1-6 назначается антибактериальная терапия по показаниям		

Цитокиновый шторм

Средняя степень тяжести

Предотвращение гипериммунной реакции:
• ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и барицитиниб);
• ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб);

Показания для назначения:
КТ ОГК 1–2 с двумя и более признаками:
• снижение SpO2;
• СРБ>30 мг/л;
• лихорадка > 38 °С в течение 3 дней;
• число лейкоцитов < 3.0*109/л ;
• абсолютное число лимфоцитов > 1,0*109 /л;

Оценка эффективности:
• лихорадка купируется на 3–4-е сутки,
• восстановление сатурации на 2–3-е сутки,
• рост лимфоцитов с 2–3-х суток,
• тенденция к нормализации уровня С-реактивного белка на 4–5-й день.

При отрицательной динамике:
лихорадка, снижение сатурации кислорода, прогрессирование легочного поражения по данным КТ, нарастание уровня СРБ, ферритина – см. лечебную схему тяжелой степени тяжести.

Тяжелая степень тяжести

Купирование гипериммунной реакции:
• в/в ингибиторы рецептора ИЛ-6/ИЛ-1 (тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб).

Показания для назначения:
КТ 2–4 с двумя и более признаками:
• снижение SpO2 ≤ 93 %;
• СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14-й день заболевания;
• лихорадка >38 °С в течение 5 дней;
• число лейкоцитов < 3.0*109/л;
• абсолютное число лимфоцитов < 1,0*109 /л.
• уровень ферритина крови > 500нг/мл;
• уровень ИЛ-6 >40 пк/мл

При отсутствии или недостаточном клиническом эффекте возможна комбинация п/к ингибитора ИЛ-6 (олокизумаб) с в/в формами или дополнительное назначение (эскалация дозы) ингибиторов рецептора ИЛ-6 через 8–12 часов.

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов:

• Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
• Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
• Вирусный гепатит В;
• Сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;
• Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
• Нейтропения < 0,5*109 /л;
• Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;
• Тромбоцитопения < 50*109 /л;
• При беременности применение ГИБП нежелательно;
• На фоне терапии блокаторами ИЛ-6 следует помнить о возникновении серьезных неже- лательных явлений;
• Инфекционные заболевания: бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, и др.;
• Повышение активности печеночных трансаминаз.
• Сыпь, зуд, крапивница;
• Повышение артериального давления;
• Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
• Повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП)

Схемы лечения при цитокиновом шторме

Схема №1	Метилпреднизолон	1 мг/кг на введение в/в каждые 12 ч в течение 3-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. При прогрессировании: 120-125 мг/введение/в/в каждые 6-8 ч.
	Тоцилизумаб	4-8 мг/кг/введение 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	или	
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	Антикоагулянтный препарат	
Схема №2	Дексаметазон	20 мг/сутки (по 10 мг Х 2 раза в сутки) в/в в течение 3-х суток с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
	Тоцилизумаб	4-8 мг/кг/введение 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	или	
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	Антикоагулянтный препарат	

Схема №3	Метилпреднизолон	1 мг/кг на введение в/в каждые 12 ч в течение 3-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. При прогрессировании: 120-125 мг/введение/в/в каждые 6-8 ч.
	Канакинумаб	4-8 мг/кг 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы
	Антикоагулянтный препарат	
Схема №4	Дексаметазон	20 мг/сутки (по 10 мг Х 2 раза в сутки) в/в в течение 3-х суток с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
	Канакинумаб	4-8 мг/кг 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы
	Антикоагулянтный препарат	
Схема №5 (при наличии противопоказаний к применению генно-инженерных биологических препаратов)	Метилпреднизолон	1 мг/кг на введение в/в каждые 12 ч в течение 3-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. При прогрессировании: 120-125 мг/введение/в/в каждые 6-8 ч.
	или	
	дексаметазон	20 мг/сутки (по 10 мг Х 2 раза в сутки) в/в в течение 3-х суток с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены
	Антикоагулянтный препарат	
Схема №6 (при наличии противопоказаний к применению глюкокортикоидов)	Тоцилизумаб	4-8 мг/кг/введение 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	или	
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч
	или	
	Канакинумаб	4-8 мг/кг 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы
	Антикоагулянтный препарат	

Протокол использования глюкокортикостероидов

Показания:
1. Признаки цитокинового шторма.
2. Прогрессирование синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трехростковой цитопении)
3. Фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией.
4. Рефрактерный септический шок.

Режим дозирования:
1. Дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения.
2. Метилпреднизолон 120-125 мг/внутривенно каждые 8 часов.
3. Преднизолон в дозе 1 мг/кг, введение внутривенно каждые 12 часов.
4. Гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки при септическом шоке.

Максимальная доза ГК применяется в течение **3-4 суток**. Доза ГК снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови).

! Не рекомендовано использовать ГК для профилактики или лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени (т.е. у пациентов, не получающих кислород).

Протокол применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии

Препарат	**Профилактическая доза**	**Промежуточная доза**	**Лечебная доза**
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2–3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Далтепарин натрия*	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия*	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут.**	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Надропарин кальция*	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.**	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Парнапарин натрия*	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут

	(4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут		
Бемипарин натрия*	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		Лечение венозных тромбоэмболических осложнений: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.
Апиксабан (Эликвис)	2,5 мг 2 раза/сут		5 мг 2 раза/сут
Ривароксабан (Ксарелто)	10 мг 1 раз/сут	15 мг 1 раз/сут	20 мг 2 раза/сут
Дабигатран (Прадакса)	75 мг 2 раза/сут	110 мг 2 раза/сут	150 мг 2 раза/сут

Примечания:
* при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);
** единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет.

Повышение агрегации тромбоцитов не характерно для COVID-19, поэтому дезагреганты назначаются только по показаниям, прежде всего если пациент ранее получал антиагрегантную терапию, например, в случае недавнего стентирования она не отменяется, но добавляются антикоагулянты.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

Протокол антимикробной терапии пневмонии на фоне COVID-19

Следует отметить, что **не все пациенты** с вирус-ассоциированным поражением легких будут требовать назначения антибактериальной терапии. Повышение СРБ может ассоциироваться как с объемом поражения легких, так и с присоединением вторичной бактериальной пневмонии. В связи с этим, принятие решения о назначении антибактериальной терапии должно быть взвешенным и основанным на комплексной оценке результатов проведенного обследования. Необходимо помнить, что **ранее упреждающее назначение антибактериальной терапии не влияет на течение вирусного процесса и может быть и небезопасным** (учитывая способность вируса вызывать гепатопатию, нефропатию). Кроме того, нет данных о том, что раннее упреждающее применение антибактериальных препаратов способно предупредить присоединение вторичной бактериальной пневмонии и не может быть рекомендовано для применения в профилактических целях.

Избыточное, нерациональное и упреждающее назначение антибактериальных препаратов при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/ подозрением на COVID-19 следует признать нежелательным.

Показания к антибактериальной терапии:

1. наличие убедительных признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз более 10*109 /л, прокальцитонин > 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты и характерная рентгенологическая/ КТ-картина);

2. терапия антицитокиновыми препаратами;

3. наличие факторов риска бактериальной инфекции (тяжелая сопутствующая патология: ХБП 3-5, гемодиализ, цирроз печени, сахарный диабет (инсулинотерапия), тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)

Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19

Таблица 1. Шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей (ПРВ)

Тип пациента	Тип I	Тип II
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска ПРВ
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 месяцев	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в течение последних 3 месяцев
Терапия антибиотиками более 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХБП 3-5, гемодиализ, цирроз печени, сахарный диабет (инсулинотерапия), тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)

		Иммуносупрессивная терапия
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ

Таблица 2. Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей **в отделениях терапевтического профиля**

Тип I	Тип II
Ингибиторзащищенный пенициллин: -Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или -Ампициллин/сульбактам 1.5г-3г 3-4 р/сут в/в, в/м **или** ***Антистрептококковый цефалоспорин III поколения***: -Цефотаксим 1-2г 3р/сут в/в, в/м или -Цефтриаксон 1-2г 1р/сут в/в, в/м и +/- ***Макролид***: -Азитромицин 500мг 1р/сут в/в или per os или -Кларитромицин 500мг 2р/сут per os	***Ингибиторзащищенный пенициллин:*** -Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или -Ампициллин/сульбактам 1,5-3г 3-4 р/сут в/в, в/м **или** ***Ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения:*** -Цефотаксим/сульбактам 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или -Цефтриаксон/сульбактам 1.5г-3г 1-2р/сут в/в +/- ***Респираторный фторхинолон***: -Левофлоксацин 500мг 1р/сут per os, в/в или -Моксифлоксацин 400мг 1р/сут per os, в/в

1. дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
2. При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

Таблица 3. Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей **в отделении реанимации и интенсивной терапии**

Тип I	Тип II
- Цефтаролин 600мг 2 р/сут в/в или - Цефепим 2г 2 р/сут в/ в **или** ***Антистрептококковый цефалоспорин III поколения***: -Цефотаксим 2г 3-4 р/сут в/в или -Цефтриаксон 2г 1-2р/сут в/ **или** ***Ингибиторзащищенный пенициллин:*** Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3р/сут в/в + ***Макролид***: -Азитромицин 500мг 1р/сут в/в или -Кларитромицин 500мг 2р/сут в/в **или**	-Цефтаролин 600мг 2 р/сут в/в **или** ***Ингибиторозащищенный цефалоспорин***: -Цефепим/сульбактам 2-4г 2 р/сут в/в или -Цефотаксим/сульбактам 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или -Цефтриаксон/сульбактам 1.5г-3г 1-2р/сут в/в **или** ***Карбапенем I группы:*** -Эртапенем 1г раз/сут в/в + ***Респираторный фторхинолон***: -Левофлоксацин 500мг 2р/сут в/в или

Респираторный фторхинолон: -Левофлоксацин 500мг 2р/сут в/в или -Моксифлоксацин 400мг 1р/сут в/в	-Моксифлоксацин 400мг 1р/сут в/в

1. дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
2. При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

Следует отметить, что при развитии бактериальной пневмонии через 48 часов после нахождения в стационаре при выборе эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать *локальные данные об этиологической структуре* и частоте распространения *антибиотикорезистентности* среди основных возбудителей.

Пациентам с наличием факторов риска инфицирования **Staphylococcus aureus** (недавно перенесенные хирургические вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с респираторным фторхинолоном в/в.
Пациентам с факторами риска инфицирования **P. aeruginosa** (длительная терапия системными ГКС, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы комбинации: • β-лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с ФХ (ципрофлоксацином или левофлоксацином); • β-лактамного препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном.
В случае **клинической неэффективности** или развития **нозокомиальных осложнений** выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (**пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин** и др.).

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц

Начать лечение эмпирическими антибиотиками после постановки диагноза пневмонии в **течение 4 ч,** при тяжелой пневмонии – **в течение 1 ч**.

Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus и Haemophilus influenza) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

• Цефалоспорин III поколения ± макролид;

• Защищенный аминопенициллин ± макролид;

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – метициллинрезистентные штаммы Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza) обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях):

- **Цефалоспорин IV поколения ± макролид;**
- **Карбапенемы;**
- **Ванкомицин;**
- **Линезолид.**

К антибактериальным лекарственным средствам противопоказанным при беременности, относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды.

Первоначальную **оценку эффективности** лечения необходимо проводить **в сроки от 48 до 72 часа** после начала антибактериальной терапии, оценивая динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует, кроме случаев быстропрогрессирующего ухудшения состояния пациента или получения результатов микробиологического исследования, которые требуют коррекции антибактериальной терапии.

У тяжелых пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации, иногда сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по динамики клинических симптомов. В таких ситуациях оценку эффективности антибактериальной терапии необходимо проводить по суррогатным показателям, таким, как респираторный коэффициент (PaO2/FiO2), выраженность полиорганной недостаточности, по интегральным шкалам оценки состояния пациента (SOFA).

Основные критерии эффективности антибактериальной терапии при первоначальной оценке:
✓ Уменьшение симптомов интоксикации и выраженности основных симптомов,
✓ Уменьшение лихорадки,
✓ Снижение уровня СРБ,
✓ Уменьшение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы.

При ухудшении состояния (прогрессирование дыхательной недостаточности, рост лейкоцитоза, нейтрофилеза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы, уровня СРБ, прокальцитонина) **необходима коррекция антибактериальной терапии с учетом результатов посевов**.

При отсутствии какой-либо клинико-лабораторной **динамики**, в первую очередь целесообразно рассмотреть вопрос **о коррекции дозы** антибактериального препарата и **кратности его введения**.

Протокол использования лекарственных средств для лечения COVID-19

Препарат МНН/форма выпуска	Механизм действия	Схема назначения	Противопоказания, побочные эффекты
Противовирусная терапия			
Фавипиравир (таблетки)	Ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса SARSCoV-2	С массой <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут в 2-10-й дни. С массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.	•Повышенная чувствительность к фавипиравиру; •Тяжелая печеночная недостаточность; •СКФ < 30 мл/мин; •Беременность или планирование беременности во время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания (женщинам и мужчинам необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции при половых контактах, например, презерватив со спермицидом); •Период грудного вскармливания; •Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе, у пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин). Может применяться как в амбулаторной практике, так и в стационаре
Ремдесивир (Лиофилизат)	Активный метаболит выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФсубстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНКполимеразы SARS-CoV-2	Лиофилизат разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида (до общего объема 100 или 250 мл) и вводят в/в в течение 30-120 мин. 1-й день: 200 мг однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней.	Противопоказан: • детям (до 18 лет); • пациентам с СКФ < 30 мл/мин; • при АЛТ ≥ 5 ВГН; • при беременности и грудном вскармливании. Запрещено вводить внутримышено. Не рекомендуется одновременное применение с гидроксихлорохином.
Азитромицин (таблетки, лиофилизат)	Полусинтетический антибиотик из группы макролидов, имеются данные о повышении эффективности в отношении COVID-19 при совместном применении с гидроксихлорохином.	250 мг per os или в/в 1 р/сут в течение 5 дней	Часто вызывает нарушения зрения, слуха, диарею, боли в животе, артралгии, лимфопению, сыпь. Противопоказан при тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности, при беременности. С осторожностью •Пациентам с удлиненным интервалом QT •При совместном назначении терфенадина, варфарина, дигоксина.
Упреждающая противовоспалительная терапия COVID-19			
Барицитиниб (таблетки) **Тофацитиниб** (таблетки	Является селективным ингибитором JAK1 и JAK2 киназ, применяется для лечения ревматоидного артрита. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со средним и среднетяжелым течением в качестве дополнительной терапии	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней 10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней	-Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; -Лимфопения <0.5*109/л; -нейтропения <1*109/л; -гемоглобин <8 г/дл -клиренс креатинина< 30 мл/мин -тяжелая печеночная недостаточность/если есть подозрение на лекарственное повреждение печени, -активный гепатит В,С -активный туберкулез -ТВГ/ТЭЛА в анамнезе С осторожностью: возраст старше 75 лет, прием ЦОГ-2 ингибиторов
Олокизумаб (Таблетки)	Гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина	160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно.	

	G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6		
Левилимаб (Раствор для подкожного введения)	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ6. Применяются для лечения юношеского артрита с системным началом и ревматои-дного артрита. При лече-нии COVID-19 предназ-начены для пациентов со среднетяжелым и тяже-лым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобож-дения цитокинов.	Раствор для подкожного введения 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно	Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; • Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; • Вирусный гепатит В; • Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом; • Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; • Нейтропения составляет <0.5*109/л; •Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз •Тромбоцитопения <50*109/л; При беременности и лактации не желательны.
Тоцилизумаб (Концентрат для приготов-ления раствора для инфузий)		4-8 мг/кг/введение 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч*.	
Сарилумаб (Раствор в шприц-ручке)		200 мг или 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.	
Канакинумаб (Лиофилизат)	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-1β. Применяется для лечения юношеского артрита с системным началом, аутовоспали-тельных синдромов, подагры. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением.	4-8 мг/кг 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора (150 мг/мл) 750 мг - 5 мл; 600 мг- 4 мл; 450 мг - 3 мл;	
Метилпреднизолон (раствор, таблетки)	Относятся к глюкокортикостероидам, обладают иммуновоспалительным, иммунодеспрессивным, противошоковым фармакологическим действием. Влияют на все фазы воспаления.	1 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 часов в течение 3-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3- 4 суток, далее на 50% каждыяые 1-2 суток до полной отмены. При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трехростковой цитопении) метилпреднизолон	Применять с осторожностью при: • Сахарном диабете • Ожирении • Признаках активной бактериальной инфекции, • Тромботических нарушениях

		применяется по схеме **120-125 мг/введение /внутривенно каждые 6-8 ч** или **дексаметазон 20 мг/внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней** с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы МП/дексаметазона начинается при условии снижения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%. **В случае таб форм** 6-12 мг – однократно утром, после приема пищи, за 12 ч до начала снижения дозы метилпреднизолона для в/в введения, в течение 7 дней, с 8 дня постепенное снижение дозы на 2 мг в сутки.	
Дексаметазон (раствор)		**20 мг/сутки в/в в течение 3-х суток** или 6 мг в сутки в течение 10 дней внутривенно с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены	
Гидрокортизон (раствор)		Внутривенное (болюсное) введение в дозе **50-100 мг**, с последующим медленным, внутривенным введением в течение часа в дозе **200 мг** в сутки **только при развитии надпочечниковой недостаточности!!!**	

Прональная позиция

У пациентов с COVID-19 формируются ателектазы в дорсальных отделах легких, в связи с чем самостоятельная прон-позиция (положение лежа на животе) высокоэффективна и у неинтубированных пациентов, которые получают кислородотерапию или НИВЛ.

Прон-позиция проводится не реже двух раз в сутки (оптимально общее время на животе 12-16 ч в сутки). Раннее применение прон-позиции в сочетании с кислородотерапией или с НИВЛ помогает избежать интубации у многих пациентов.

Основные механизмы действия прон-позиции:

- Расправление гравитационно-зависимых ателектазов;
- Улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений;
- Улучшение дренажа секрета дыхательных путей;
- На фоне CPAP вентиляция распределяется более равномерно.

Противопоказания к самостоятельной прон-позиции:

- Нарушение сознания (угнетение или ажитация);
- Гипотензия;
- Недавняя операция на брюшной или грудной полостях;
- Выраженное ожирение;
- Массивное кровотечение;
- Повреждения спинного мозга;
- Нарушения ритма, могущие потребовать дефибрилляции и/или массажа сердца.

У пациентов с выраженным ожирением вместо прон-позиции предпочтительнее использовать положение лежа на боку со сменой стороны несколько раз в сутки.